Kollidonspeicherung in Leberpunktaten

PETER ENZMANN

1968

Aus dem Institut für Pathologie des Städt. Krankenhauses

München-Schwabing

Vorstand: Prof. Dr. E. Langer

KOLLIDONSPEICHERUNG IN LEBERPUNKTATEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Peter Enzmann

aus

München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Langer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Büngeler
Dekan:	Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 9. X. 1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

HECHT und WEESE führten das von REPPE im Jahre 1940 synthetisierte Kollidon, ein Polyvinylpyrrolidon, als Blutersatzmittel in die Therapie ein und konnten, ebenso wie KORTH und HEINLEIN im Tierexperiment zunächst keine zelluläre Speicherung dieser Substanz nachweisen. RIEDL und ZIPF, BARGMANN, FRESEN und WEESE sowie BRASS berichteten dann aufgrund experimenteller Untersuchungen über Vakuolen in Speicherzellen, die sie als Äquivalent des Kollidon hielten. MÜLLER, AMMON und BRAUNSCHMIDT, NELSON und LUSKY, FRANK und HARTMANN, RAVIN und SELIGMAN, BARNER, STERN, WRAGE, MAURER und DIXON und DUKSTEIN, HECKNER und GEHLMANN, HEINLEIN und HÜBNER, AMMON und DEPNER, HUEPER, LINDNER, MOHN, MEIJER bestätigten diese Ergebnisse, ebenso AMMON und MÜLLER, sowie BARFUSS und EICHLER, die Zellveränderungen ähnlich jenen bei Lipoidspeicherkrankheiten in Milz, Lymphknoten, Leber und anderen Organen beschreiben.

Erst im Jahre 1949 berichtete SCHOEN am Obduktionsgut von Kindern über Speicherungen von Kollidon in verschiedenen Organen im Gegensatz zu den gleichartigen, aber negativen Untersuchungen von KORTH und HEINLEIN, SCHALLOCK, RANDERATH, AMMON und MÜLLER, BERNHARD, BUSCH und stellte eine Übereinstimmung der Zellveränderungen mit jenen im Tierexperiment fest. Später bestätigten und ergänzten FRESEN und WEESE, JEKKELN, HÜSSELMANN, BRASS, KLUGE, WEBER und RHEINFELDER, TRAENCKNER, GRESSER, EUFINGER, SCHNEIDER, HONDA und MOTOKI diese autoptischen Befunde. Im Gegensatz dazu sind Speicherungsvorgänge und Zellveränderungen durch Kollidon am bioptisch gewonnenen Lebergewebe mit Ausnahme von GALL und ALTEMEIER nicht beschrieben und auch weder von POPPER noch von WEPLER und WILTHIRT in ihren Werken erwähnt.

Eigene Untersuchungen an bioptisch gewonnenen Leberpunktaten sollen deshalb Art und Form der Kollidonspeicherung und die damit verbundenen Zellveränderungen, sowie ihre diagnostische Erfassung und Abgrenzung aufzeigen und das Schicksal des Kollidon im Gewebe, soweit es lichtmikroskopisch faßbar ist, darstellen.

Fall I: A.J., geb. 21.1.1921, hatte im Jahre 1942 eine Gelbsucht und 20 Jahre vorher eine Leberquetschung durch Unfall. Im Jahre 1966 resezierte man ihm wegen eines präpylorischen Ulcus zwei Drittel des Magens und infundierte anschließend 5 000 ml Periston. Seit dieser Zeit zunehmende Atemnot, Leistungsschwäche und Herzinsuffizienz. Deshalb stationäre Aufnahme in das Städt. Krankenhaus Erding[x)], wo man eine vergrößerte Leber, einen leichten Diabetes mellitus und eine starke Hyperlipämie feststellte. Wegen des Verdachtes einer Fettleber wurde am 7.4.67 die Leber punktiert.
Histologischer Befund (E. 4087/67): Vorwiegend zentroacinäre großtropfige Verfettung II. Grades und feinkörniges Cytoplasma der fettfreien Leberzellen mit gleich großen und rundlichen Kernen. An verschiedenen Stellen der Läppchen Gruppen sehr großer Zellen, mit einem zart basophilen Cytoplasma, das viele kleine unscharfe Vakuolen enthält, sich teilweise in der Turnbullblaureaktion diffus blau darstellt und mit Kernechtrot leuchtend rot anfärbt (Abb. 1 a und b). Die Kerne dieser Zellen klein, chromatindicht und stechapfelförmig. Kleine Einzelvakuolen auch in einigen Sternzellen. Die periportalen Felder unverändert.

Fall II: M.G., geb. 25.2.1920, hatte seit 1956 eine etwas druckschmerzhafte, geschwollene Leber, die drei Querfinger unter den Rippenbogen reichte. Im Anschluß an eine Magenresektion wegen eines Ulcus duodeni im September 1966 erhielt der Patient 5 x 500 ml Periston mit 5 000 ml Laevulose infun-

diert. Von Januar bis März 1967 stationäre Behandlung wegen einer anikterischen Hepatitis im Krankenhaus Oberstdorf[xx], wo man am 4.4.67 die Leber punktierte.

Histologischer Befund (E. 3884/67): Bei regelrechtem Bau der Läppchen findet man kleine optisch leere Vakuolen in mehreren Sternzellen und in einzelnen geschwollenen Leberzellen, mit zart wolkigem basophilem Cytoplasma, das sich mit Kernechtrot leuchtend rot darstellt und manchmal eine leichte diffuse Blaufärbung in der Turnbullreaktion gibt. Die Kerne dieser Zellen sehr eingedellt und randständig. Gleichartige cytoplasmareiche Zellen in den periportalen Feldern und manchmal gruppenartig in Sinusoiden.

Histologischer Befund der 13 Monate später durchgeführten Kontrollpunktion (E. 5812/68): Gleichartige vakuolisierte Zellen mit pyknotischen Kernen und denselben färberischen Eigenschaften in Sinusoiden und teilweise in periportalen Feldern. Gelegentlich auch zerfallene Zellen mit leichter reaktiver Vermehrung der Sternzellen.

Fall III: M.G., geb. 22.3.1922, erkrankte 1941 in Rußland an Gelbsucht und 1944 an Malaria. Wegen wiederholter Magenschmerzen und röntgenologisch darstellbarer Ulcusnarben erfolgte eine Teilresektion des Magens im Februar 1966. Anschließend erhielt der Patient Infusionen von insgesamt 15 Flaschen je 500 ml Periston. Zwei Monate später Relaprotomie wegen Verwachsungen und Ascites. 8 Wochen danach zunächst leichter, dann stärkerer, 4 Wochen dauernder Ikterus, verbunden mit Schmerzen im rechten Oberbauch, besonders beim Atmen und nach dem Essen. Bei dem stationären Aufenthalt November 1966 im Krankenhaus der LVA in Bad Wörishofen[xxx], tastet man eine derbe Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. Der Serumbilirubin betrug 1,11 mg%, die saure Phosphatase 34,8 HE und das Bromsulphthalein 16,7 %. Wegen des Verdachtes einer chronischen Hepatitis mit Begleitcholangitis punktierte man am 2.2.67 die Leber.

Histologischer Befund (E. 9139/66): Unregelmäßige verbreiterte und stellenweise unscharf gegen das Lebergewebe abgesetzte periportale Felder (Abb. 3 a und b) mit vielen jungen Bindegewebszellen, stab- und segmentkörnigen Granulocyten, sowie sehr cytoplasmareiche, große Schaumzellen, auch in den Läppchen, dort besonders zahlreich um die Zentralvenen. Ihr Cytoplasma zart basophil mit verschieden großen, unscharfen Vakuolen und teils chromatinarmen, breitovalen oder nierenförmigen, teils sehr dichten, kleinen und stechapfelartigen Kernen. Große Vakuolen im Cytoplasma grenzen scharf oder unscharf voneinander ab. An anderen Stellen enthalten diese geblähten, cytoplasmareichen Zellen kaum Vakuolen und haben nur einen scholligen Zelleib. Sie entsprechen einerseits abgewandelten Leberzellen, andererseits enorm geblähten Sternzellen. Viele kaum vergrößerte Sternzellen enthalten nur eine scharf konturierte, optisch leere Vakuole (Abb. 4). Gruppen ein- und mehrkerniger Speicherzellen sind von lymphoiden Rundzellen, proliferierten Sternzellen, Histiocyten und neutrophilen Leukocyten umgeben und bilden so Knötchen, teilweise mit gewucherten Gallengängen in den verbreiterten portalen Feldern (Abb. 2 b). In einem solchen Feld mehrkernige Riesenzellen (Abb. 2 c und Abb. 3 a), sowie Makrophagen mit kleinen optisch leeren Vakuolen, reichlich Granulocyten, Lymphocyten und vereinzelte monocytoide Zellen (Abb. 3 b), außerdem sehr viele argyrophile Fasern (Abb. 3 c), die ebenfalls vermehrt um Speicherzellen in den Läppchen vorkommen. Das Cytoplasma einiger Speicherzellen enthält manchmal ein feines, kaum granuliertes, bräunliches, eisenpositives Pigment. Außerdem färbt sich das Cytoplasma in der Eisenreaktion um die Vakuolen diffus blau. Das Cytoplasma aller Speicherzellen einschließlich der mit Einzelvakuolen versehenen Sternzellen stellt sich mit Kernechtrot leuchtend rot dar. Verschieden große Cytoplasmaschollen zerfallener Speicherzellen liegen frei im Gewebe (Abb. 2 a).

Histologischer Befund der 16 Monate später durchgeführten Zweitpunktion (E. 6092/68): Noch immer verschieden große Speicherzellen im Lebergewebe, deren Cytoplasma sich mit Kernechtrot leuchtend rot färbt und kleine optisch lee-

re Vakuolen enthält. Die periportalen Felder grenzen scharf gegen das Parenchym ab und enthalten stellenweise vermehrt Kollagen und einzelne Speicherzellen, während entzündliche Zellinfiltrate fehlen.

Alle drei Beobachtungen sind durch zelluläre Speicherungsvorgänge in der Leber gekennzeichnet, deren verschieden geformte Speicherzellen in drei Grundtypen zusammengefaßt werden können:

Den ersten Typ kennzeichnen sehr geblähte, wabig umgewandelte, entweder einzeln oder in kleinen Verbänden liegende Leberzellen mit verschieden großen, optisch leeren Vakuolen im Cytoplasma und dadurch verkleinerten, sehr dichten Kernen, die stechapfelförmig deformiert und oft peripherwärts abgedrängt sind (Abb. 1 a). In der Berlinerblau- und Turnbullblaureaktion hebt sich oft um die Cytoplasmavakuolen eine zarte, diffus blau gefärbte Hülle ab.

Der zweite Typ der Speicherzellen hat Unterschiede in Größe und Gestalt der Zellen. Sie sind durchschnittlich kleiner als die der ersten Form und haben sehr viele kleine und kleinste Vakuolen in ihrem geschwollenen Cytoplasma, sowie einen meist peripher abgedrängten, eingedellten und sehr chromatinreichen Kern. Außerdem besteht eine verstärkte Basophilie des Cytoplasma, besonders in unmittelbarer Nachbarschaft der Vakuolen. Diese Speicherzellen liegen einzeln oder in Gruppen (Abb. 2 a und b) und sind oft von einem mehr oder minder dichten Gespinst argyrophiler Fasern umgeben (Abb. 3 c). Die Abstammung dieser Zellen von Leber- oder Mesenchymzellen ist oft nicht eindeutig durchzuführen, wenngleich Speicherzellen mit vielen argyrophilen Fasern sehr wahrscheinlich mesenchymaler Natur sind.

Der dritte Typ der Speicherzellen sind eindeutig v. Kupffer'sche Sternzellen mit typischer Lokalisation innerhalb der Läppchen und nur einer verschieden großen Vakuole, um die das Cytoplasma mit dem Kern nur einen sehr schmalen Saum bildet. Solche Zellen sehen wie durchlocht aus, deshalb kann man sie auch als "Lochzellen" bezeichnen (Abb. 4).

Die Speicherzellen des ersten und zweiten Typs können zerfallen, dann liegen ihre Cytoplasmafragmente mit und ohne Vakuolen oder als schollige Gebilde meist im Zentrum großer Zellansammlungen (Abb. 2 a). Im Gegensatz dazu sieht man keine zerfallenen Speicherzellen des dritten Typs. Die kleinen Waben und die teils scharf, teils unscharf begrenzten verschieden großen Vakuolen in den Speicherzellen entsprechen Kollidontröpfchen. Sie färben sich mit Ausnahme von Kongorot mit keinem in der histologischen Technik verwendeten Farbstoff an. Im Gegensatz dazu hat das die Kollidontröpfchen umgebende Cytoplasma eine hohe Affinität zu Kernfarbstoffen und stellt sich deshalb mit Haemalaun und Eisenhaematoxylin auffallend basophil dar. Sehr eindrucksvoll äußert sich aber diese Basophilie in der intensiven Anfärbung des Cytoplasma mit Kernechtrot, besonders in unmittelbarer Nachbarschaft der Kollidontröpfchen, so daß diese von roten Hüllen umgeben sind. Bereits BARNER, BRASS, FRESEN und WEESE, HÜSSELMANN, JECKELN, HEINLEIN und HÜBNER, haben in ihren Versuchen zur Darstellung der Kollidontröpfchen im Gewebe, die stärkere Anfärbbarkeit dieser Cytoplasmahüllen beobachtet. Nach HEINLEIN und HÜBNER sei sie besonders um alte Ablagerungen festzustellen, aber doch nicht überzeugend genug. Wir halten jedoch diese hohe Affinität des Cytoplasma kollidongespeicherter Zellen zum Kernechtrot für so charakteristisch, um sie als diagnostisches Kriterium zum leichten Auffinden solcher Speicherzellen besonders in Leberpunktaten herauszustellen. Die diffuse positive Eisenreaktion der Hüllen um die Kollidonteilchen, schon von AMMON und MÜLLER, FRESEN und WEESE, BARNER, BRASS in ihren Tierversuchen um alte Peristonablagerungen beschrieben, läßt sich auch in den kollidonhaltigen Speicherzellen der Leberpunktate nachweisen. Sie beruht sehr wahrscheinlich auf einer Störung in der Verarbeitung des beim Haemoglobinabbau freiwerdenden Eisens, besonders in den durch das Kollidon teilweise blockierten Sternzellen. Außer dem charakteristischen färberischen Verhalten der in Rede stehenden Speicherzellen konnte in allen drei Beobachtungen die Qualität der gespeicherten Substanz als Kollidon anamnestisch durch den Nachweis von Infu-

sionen großer Mengen dieses Plasmaexpanders belegt werden. So wurden im ersten Fall 5 000 ml im Laufe einer Woche, im zweiten Fall 2 500 und im dritten Fall sogar 7 500 ml Periston gegeben.

In den Leberzylindern der Punktionen, die im ersten Fall 1 Jahr, im zweiten Fall 8 Monate und 1 Jahr und 9 Monate nach der Peristoninfusion durchgeführt wurden, waren nur Speicherzellen aller beschriebenen Typen zu finden. In der dritten Beobachtung, bei der die Leberpunktion 1 Jahr nach der Infusion erfolgte, besteht aber in enger Verknüpfung mit dem gespeicherten Kollidon eine gewebliche Reaktion, die sich in einer granulomartigen retikulo-histiocytären Zellproliferation mit Granulocyten, Lymphocyten und mehrkernigen Riesenzellen äußert und die sowohl in den portalen Feldern als auch intralobulär vorkommt. Außerdem findet man vermehrte argyrophile und kollagene Fasern, schließlich Kollidontröpfchen nach Zerfall der Speicherzellen, teils frei im Gewebe, teils in Makrophagen. Intralobulär sieht man dann die Frühstadien der retikulo-histiocytären Gewebsreaktion um zerfallene, kollidongespeicherte Leberzellen mit mehrkernigen Riesenzellen im Sinne von Fremdkörperriesenzellen, die aber auch in größeren Entzündungsarealen der portalen Felder auftreten. Die unscharfe Begrenzung dieser portalen und intralobulären Herde, ihre zelluläre Zusammensetzung und granulomatöse Struktur erlauben es, diese Entzündung der chronischen Hepatitis zuzuordnen. Man kann sie deshalb in den Formenkreis der granulomatösen Hepatitis eingliedern und als "reaktive chronische granulomatöse Kollidon-Hepatitis" bezeichnen, da es sich um eine gewebliche Antwortreaktion auf das infundierte Kollidon handelt. Daß es sich dabei um keine progrediente Veränderung entsprechend einer chronischen aktiven Hepatitis handelt, belegt die zweite, zwei Jahre und vier Monate nach der Kollidoninfusion durchgeführte Leberpunktion, die zwar qualitativ die gleichen geweblichen Veränderungen wie die erste ergab, aber quantitativ bereits die Zeichen der Rückbildung, so daß ein Fortschreiten mit Übergang in eine Zir-

rhose nicht zu erwarten ist.

GALL und ALTEMEIER sahen in ihren Untersuchungen an Leberpunktaten Speicherungen von Kollidon in Leberzellen, von Kupffer'schen Sternzellen und in Makrophagen periportaler Felder, aber keine reaktive chronische granulomatöse Hepatitis. Im Gegensatz dazu sind aber mesenchymale Reaktionen auf infundiertes Kollidon von Untersuchungen am Obduktionsgut bekannt, nicht nur bei Erwachsenen, (HÜSSELMANN, KLUGE, HONDA und MOTOKI), sondern auch bei Säuglingen und Kindern (SCHOEN, BRASS, JECKELN). Aus diesen Untersuchungen, sowie aus zahlreichen tierexperimentellen Studien (BARGMANN, AMMON und MÜLLER, BARFUSS und EICHLER, NELSON und LUSKY, FRESEN und WEESE, BRASS, AMMON und DEPNER, HUEPER, LINDNER), geht eindeutig die Abhängigkeit der geweblichen Veränderungen von der Dosis und dem Molekulargewicht des verabfolgten Kollidon, sowie der Zeit zwischen Applikation und geweblicher Untersuchung hervor, so daß jedes Stadium der Speicherung eine charakteristische gewebliche Veränderung aufweist, wie sie auch in unseren drei Beobachtungen deutlich zum Ausdruck kommt. Eine zelluläre Speicherung von Kollidon ist nicht nur abhängig von der verabreichten Menge, sondern auch von dem Molekulargewicht, wobei niedermolekulare Chargen schnell ausgeschieden und kaum längere Zeit gespeichert werden. HONDA fand am Obduktionsgut nach Infusionen von mehr als 200 g Polyvinylpyrrolidon nur geringe zelluläre Speicherungen in Leber, Milz, Niere und Lunge. Erst bei Mengen über 350 g traten außer der zellulären Speicherung auch riesenzellhaltige granulomatöse Veränderungen auf. Deshalb wird die reaktive chronische granulomatöse Hepatitis im Fall III verständlich, da dieser Patient mit 7 500 ml die höchste Kollidonmenge erhalten hatte, während die beiden anderen Patienten wesentlich geringere Dosen bekamen und deshalb nur die typischen Speicherzellen im Lebergewebe hatten. Daß die nach hohen Kollidongaben aufgetretenen Gewebsveränderungen, wie im Fall III, noch nach über zwei Jahren be-

stehen können und im Leberpunktat nachweisbar sind, sei besonders hervorgehoben, da klinische Kontrolluntersuchungen nach Verabreichung größerer Kollidonmengen (GLEISS, STENGER und MÜLLER, RÜFFNER, STEPPERT) mit den üblichen Laboratoriumsmethoden keinen Hinweis dafür ergeben haben. Eine bereits vor der Kollidoninfusion bestandene Leberschädigung, die nach HÜSSELMANN eine verstärkte Speicherung dieses Plasmaexpanders zur Folge haben soll, läßt sich für unsere Beobachtungen nach ihren klinischen Befunden und morphologischen Veränderungen ausschließen.

Die Kenntnis der verschiedenen Stadien der Kollidonspeicherung und die damit zusammenhängenden Zell- und Gewebsveränderungen in Leberpunktaten, ist aus diagnostischen Gründen wesentlich, besonders auch deshalb, weil gerade in Frühstadien die Speicherzellen mit den üblichen Färbemethoden nicht ohne weiteres von Zellen bei Lipoidspeicherkrankheiten abzugrenzen sind. Nur die starke Anfärbbarkeit der kollidonhaltigen Speicherzellen mit Kernechtrot ist unseres Erachtens die einzige Möglichkeit der Unterscheidung bei Routineuntersuchungen. Da Speicherungen von Kollidon aber auch in anderen Organen vorkommen, wie Untersuchungen am Obduktionsgut ergeben haben, können solche Zellveränderungen auch in Punktaten der Nieren, Milz und Lunge auftreten und dann aufgrund ihrer intensiven Rotfärbung mit Kernechtrot diagnostisch erfaßt und richtig gedeutet werden.

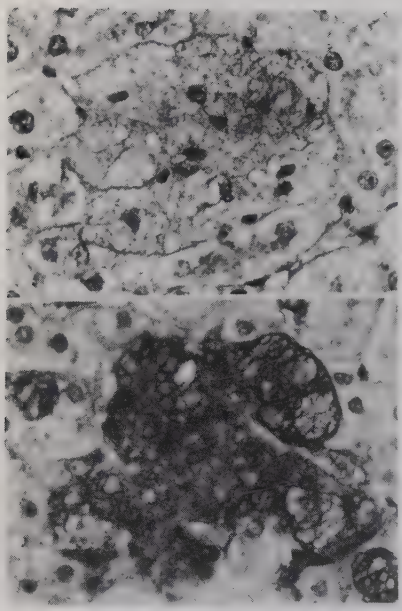
Zusammenfassung: In Leberpunktaten von drei Patienten, die Infusionen großer Mengen von Kollidon erhalten hatten, befanden sich Speicherzellen mit Vakuolen, die als Kollidontröpfchen anzusehen sind.

Die verschiedenen Formen der Speicherzellen werden in drei Grundtypen aufgegliedert, wobei ihre Entstehung aus Leber- oder Mesenchymzellen nicht immer eindeutig zu belegen ist.

Die hohe Affinität des Cytoplasma der Speicherzellen zum Kernechtrot und die daraus resultierende intensive Rotfärbung wird als diagnostisches Kriterium zur Abgrenzung von Speicherzellen bei Lipoidspeicherkrankheiten besonders herausgestellt.

Der Patient mit der größten infundierten Kollidonmenge hatte in enger Verknüpfung mit den Speicherzellen eine Gewebsreaktion, die als "reaktive chronische granulomatöse Kollidon-Hepatitis" bezeichnet wird; sie war, wenn auch in etwas geringerem Ausmaß, noch im zweiten Leberpunktat nachweisbar, das über zwei Jahre nach der Infusion gewonnen wurde; eine Progredienz dieser chronischen Hepatitis ist deshalb nicht anzunehmen.

Art und Ausmaß der Kollidonspeicherung, sowie eine gewebliche Reaktion im Sinne einer reaktiven chronischen granulomatösen Hepatitis ist abhängig von der Molekülgröße und der Menge des verabreichten Kollidon, sowie der Zeitspanne zwischen Infusion und geweblicher Untersuchung.



a

b

Abb. 1: Kollidongespeicherte, kleinvakuolige Leberzellen mit kleinen chromatindichten Kernen, Typ I (a), hüllenartige, positive Eisenreaktion des Cytoplasma um die Kollidonpartikelchen (b); Formol, HE (a), Turnbullblau (b); Verg. 450-fach.

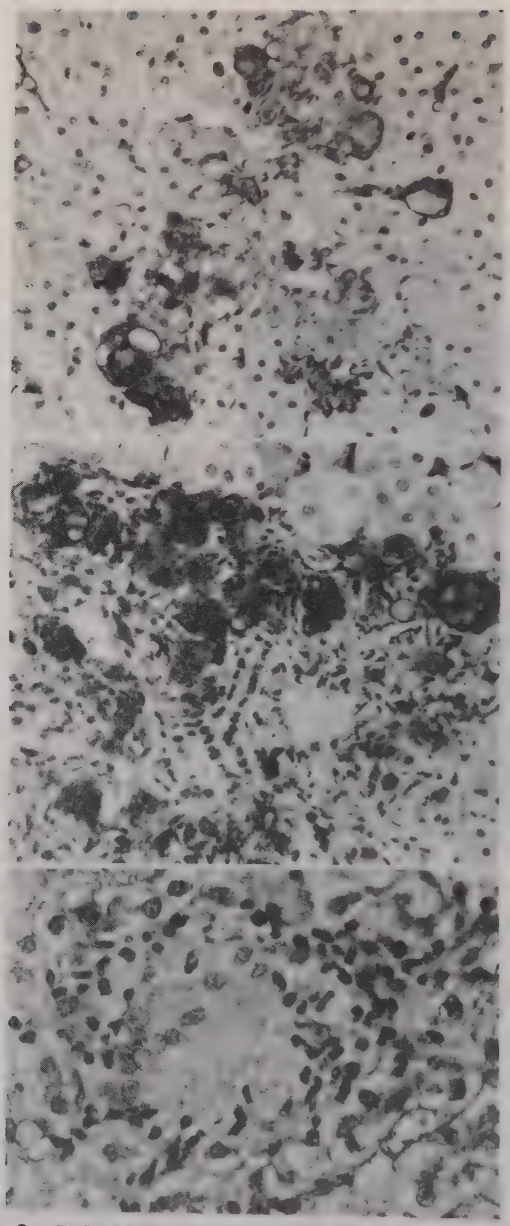
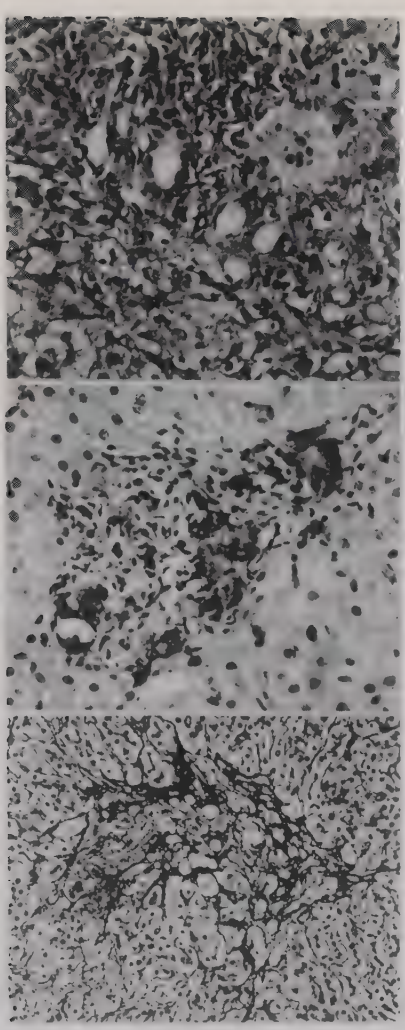


Abb. 2: Kollidongespeicherte Leberzellen im Zerfall (a), mit lebhafter mesenchymaler Reaktion (b), teilweise unter Bildung mehrkerniger Riesenzellen (c);
Formol, Turnbullblau und Kernechtrot (a,b), HE (c); Verg. 250-fach (a,b), 450-fach (c).



a

b

c

Abb. 3: Zellreiches Bindegewebe mit Entzündungszellen und mehrkerniger Fremdkörperriesenzelle in einem periportalen Feld bei weitgehendem Schwund des Kollidon (a). Kollidonhaltiges, zellreiches Granulom (b) mit vermehrten Gitterfasern und herdförmigem Untergang der Leberzellen (c); Formol, HE (a), Turnbullblau (b), Versilberung nach Gomori (c); Verg. (a,b) 250-fach, (c) 100-fach.

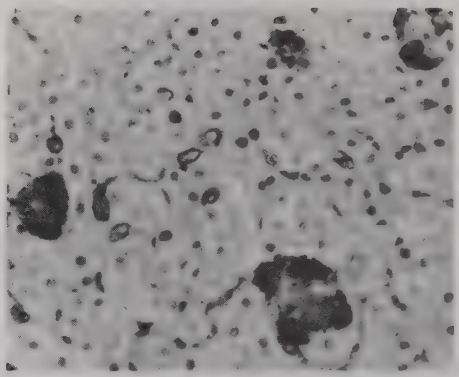


Abb. 4: Kollidongespeicherte Sternzellen, Typ III (a), und zerfallene mit Kernechtrot leuchtend rot angefärbte Speicherzellen (b);
Formol, Kernechtrot; Verg. 250-fach.

Literaturverzeichnis

1. AMMON, R. und BRAUNSCHMIDT, G.:
   Biochem. Z. 319, 370-377 (1949)

2. - , und DEPNER, E.:
   Z. ges. exp. Med. 128, 607-628 (1957)

3. - , und MÜLLER, W.:
   Dtsch. med. Wschr. 15, 465-467 (1949)

4. BARFUSS, F. und EICHLER, O.:
   Arch. exp. Path. Pharmak. 206, 345-356 (1949)

5. BARGMANN, W.:
   Virchows Arch. path. Anat. 314, 162-166 (1947)

6. BARNER, F.R.:
   Z. ges. inn. Med. 23, 1074-1086 (1952)

7. BERNHARD, W. G., GRUBIN, H., ISLAMI, A. H., HAKIM, H., BRINNING, R. und KNAUF, R.:
   Ann. Surg. 139, 397-402 (1954)

8. BRASS, K.:
   Frankf. Z. Path. 63, 95-112 (1952)

9. BUSCH, H.:
   Ther. d. Gegenw. 9, 324-327 (1955)

10. EUFINGER, H.:
    Symp.: Schock und Plasmaexpander 84-88 (1964)

11. FRANK, W. und HARTMANN, M.D.:
    Arch. Surg. 63, 728-738 (1951)

12. FRESEN, O.:
    Verh. Dtsch. path. Ges. 33, 126 (1949)

13. - , und WEESE, H.:
    Beitr. path. Anat. 112, 43-62 (1952)

14. GALL, E. A., ALTEMEIER, W. A., SCHIFF, L., HAMILTON, D. L., BRAUNSTEIN, H., GUISEFFI, J. jr. und FREIMANN, G.:
Amer. J. clin. Path. 23, 1187-1189 (1954)

15. GLEISS, J.:
Kinderärztl. Prax. 21, 342-347 (1953)

16. GRESSER, A.:
Dtsch. med. Wschr. 88, 2217-2218 (1963)

17. HECHT, G. und WEESE, H.:
Münch. med. Wschr. 1, 11 (1943)

18. HECKNER, F. und GEHLMANN, F.:
Z. ges. exp. Med. 127, 213-226 (1956)

19. HEINLEIN, H. und HÜBNER, G.:
Beitr. path. Anat. 119, 301-315 (1956)

20. HONDA, K. und MOTOKI, R.:
Symposium on Blood Transfusion 5. - 6. April 1965, Tokio

21. HÜBNER, G.:
Frankf. Z. Path. 71, 498-510 (1962)

22. HUEPER, W. C.:
Arch. Path. 67, 589-617 (1959)

23. - , : 47. Kongreß d. amerik. Krebsges. Atlantic City, N. Y., 13.-15. April (1956)

24. HÜSSELMANN, H.:
Klin. Wschr. 30, 801-808 (1952)

25. JECKELN, E.:
Virchow Arch. Path. Anat. 322, 529-562 (1952)

26. KLUGE, H.:
Inaugural Diss., Würzburg (1952)

27. KORTH, J. und HEINLEIN, H.:
Arch. klin. Chir. 205, 230-282 (1943)

28. LINDNER, J.:
Verh. dtsch. Ges. Path. 44, 272-280 (1960)

29. LINDNER, J.:
Symp.: Schock und Plasmaexpander 23-64 (1964)

30. MAURER, P. H., DIXON, F. J. und DUKSTEIN, W.:
Proc. Soc. exp. Biol. 88, 550 (1955)

31. MEIJER, A. E. F. H.:
Biochem. Pharmacol. 11, 1137-1140 (1962)

32. MOHN, G.:
Acta histochem. 9, 76-96 (1960)

33. MÜLLER, W.:
Klin. Wschr. 13/14, 223 (1948)

34. NELSON, A. A. und LUSKY, L. M.:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 765-767 (1951)

35. - , - , : Fed. Proc. 16, 318 (1957)

36. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.:
Die Leber, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

37. REPPE, W.:
Polyvinylpyrrolidon, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1954

38. RANDERATH, E.:
Dtsch. med. Wschr. 555 (1947)

39. RAVIN, H. A., SELIGMAN, A. M. und FINE, J.:
New Engl. J. Med. 247, 921-929 (1952)

40. RIEDL, G. und ZIPF, K.:
Arch. exp. Path. Pharmak. 203, 25-33 (1944)

41. RÜFFNER, W.:
Medizinische 15, 539-541 (1955)

42. SCHALLOCK, G.:
Beitr. path. Anat. 108, 405-451 (1943)

43. SCHNEIDER, K. W.:
Therapiewoche 15, 1047-1058 (1965)

44. SCHOEN, H.:
Klin. Wschr. 27, 463-468 (1949)

45. STENGER, K. und MÜLLER, G.:
Dtsch. med. Wschr. 79, 1015-1018 (1954)

46. STEPPERT, A.:
Z. Haut- und Geschlechtskrankh. 22, 286-291 (1957)

47. STERN, K.:
Proc. Soc. exp. Biol. 79, 618-623 (1952)

48. TRAENCKNER, K.:
Z. ges. exp. Med. 123, 101-109 (1954)

49. - , : Frankf. Z. Path. 65, 62-79 (1954)

50. WEBER, J. und RHEINFELDER, H.:
Forschr. d. Med. 71, 531-532 (1953)

51. WEPLER, W. und WILTHIRT, E.:
Histopathologie d. Leber, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

52. WRAGE, K. H.:
Frankf. Z. Path. 66, 246-251 (1955)

Meinen besonderen Dank spreche ich

Herrn Prof. Dr. E. Langer

für das gestellte Thema und die jederzeit gewährten Ratschläge aus.

Den Herren Chefärzten Drs. Rollwagen, Ederer und Teichmann, danken wir für die Überlassung der Krankengeschichte und der Leberpunktate.

Lebenslauf

Am 22. Juli 1941 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Roland Enzmann und der Ärztin Dr. med. Elisabeth Enzmann, geb. Schöpka, in Saaz im Sudetenland geboren. Nach der Aussiedlung im Jahre 1946 besuchte ich in Spiegelau die Volksschule und anschließend die Staatl. Oberrealschule in Zwiesel, dort legte ich 1961 das Abitur ab. An der Universität in Würzburg begann ich das Studium der Medizin, das ich nach 5 Semestern an der Universität München fortsetzte und am 22. September 1967 mit der Ärztlichen Prüfung abschloß. Im Institut für Pathologie des Städt. Krankenhauses München-Schwabing arbeitete ich 10 Monate und bin derzeit Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Rotkreuzkrankenhauses II München.